

Zur Frage
der Lebertoxizität des blutzuckersenkenden
Sulfonylharnstoffderivates BZ 55
am lebergeschädigten Versuchstier

von

GERHARD STOCK

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

Zur Frage der Lebertoxizität des blutzucker-
senkenden Sulfonylharnstoffderivates BZ 55
am lebergeschädigten Versuchstier

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Gerhard Stock

aus

Ingolstadt

München

1959



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. K. Kolle

Tag der mündlichen Prüfung: 17.3.1959

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	Seite	4
Methodik		6
Ergebnisse		10
1. Die statistische Auswertung der Elektrophoresen		10
2. Die Auswertung der Mortalität		15
3. Die Auswertung der histologischen Präparate		16
Diskussion der Ergebnisse		18
Zusammenfassung		21
Tabellen		23
Abbildungen		27
Literatur		30
Lebenslauf		33

Digitized by the Internet Archive
in 2026

E I N L E I T U N G

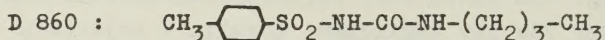
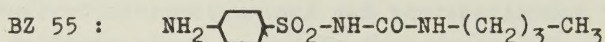
Seit vierzig Jahren sind Stoffe bekannt, die bei oraler Verabreichung hypoglykämisch wirksam sind. Der allgemeinen Einführung in die Therapie des Diabetes mellitus standen aber lange Zeit ihre toxischen Nebenwirkungen im Wege, andererseits steht aber seit der Entdeckung des Insulins durch B a n t i n g und B e s t 1922 ein nahezu ideales Therapeutikum zur Normalisierung des Kohlenhydratstoffwechsels zur Verfügung. Von einem oral wirksamen Antidiabetikum, das den Diabetiker von der täglichen Insulin - Injektion befreien soll, kann und muß daher eine gleichfalls gute Verträglichkeit, auch bei jahrzehntelanger Applikation, gefordert werden.

Nach den ersten Beobachtungen von W a t a n a b e (1) 1918 über die blutzuckersenkenden Eigenschaften des Guanidins entwickelten F r a n k und Mitarbeiter 1926 das Synthalin (Dekamethylendiguanidin) und das Neo - Synthalin, die einen weit höheren hypoglykämisierenden Effekt bei geringeren Nebenwirkungen als das reine Guanidin besitzen sollten. Es stellte sich aber heraus, daß die blutzuckersenkende Wirkung dieser Substanzen offenbar mit einem leberschädigenden Effekt einhergeht, wie S t a u b (2) 1927 in einer Untersuchung über die Wirkung des Synthalins nachweisen konnte. Neuere Untersuchungen hierzu liegen von C r e u t z f e l d t (3,4) vor.

Fünfzehn Jahre später, 1942, entdeckte J a n b o n (5,6) bei der klinischen Prüfung des 1941 von V o n k e n n e l und K i m m i g (7) dargestellten 2- (p- Aminobenzol-sulfamido) -5-isopropyl - thiodiazols (IPTD) erstmals hypoglykämisierende Eigenschaften bei einem Sulfonamid, was L o u b a t i è r e s in den folgenden Jahren zu einer Reihe von tierexperimentellen Untersuchungen Veranlassung gab (8).

1955 wurde in einem anderen Sulfonamid, dem N-sulfanilyl - N' -butylharnstoff (BZ 55), von F r a n k e und

F u c h s (9) im Selbstversuch und am Patienten ein neuer blutzuckerwirksamer Stoff beschrieben. B e r t r a m, B e n d f e l d und O t t o lieferten bestätigende Untersuchungen an ihrem großen Patientengut (10). Im folgenden Jahr teilte E h r h a r t (11) die Synthese eines weiteren Präparates, des N-(Methylbenzolsulfonyl) -N'- butylharnstoffs (D 860) mit. Die Formeln der beiden zuletzt genannten Substanzen lauten:



Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit BZ 55 ,das unter den Firmennamen Invenol (HOECHST), Nadisan (BOEHRINGER u.S.), Oranil (HEYDEN , Dresden) im Handel ist und in den USA auch als Carbutamide bezeichnet wird.

An akuten Nebenwirkungen wurden nur vereinzelt Magen-Darmstörungen, sowie allergotoxische Erscheinungen im Sinne von gelegentlichen Leukopenien, Thrombopenien und allergischen Exanthemen beobachtet (12,13,14,15,16,17). Das Interesse richtet sich nun vor allem auf die Frage der chronischen Toxizität. Besonders werden mögliche Nebenwirkungen auf die Leber diskutiert, zumal man weiß, daß bei längerer Applikationsdauer von Sulfonamiden gelegentlich Leberschäden auftreten (18). Die Meinungen der Kliniker gehen hierüber auseinander, obgleich die Mehrzahl der Befunde gegen eine Lebertoxizität spricht (12,19,20,21,22,23,24).

Insbesondere ist unklar, ob die Behandlung von bereits leberkranken Diabetikern mit BZ 55 verantwortet werden kann. In der vorliegenden Arbeit soll zu diesem Problem an Hand von Untersuchungen an lebergeschädigten Ratten Stellung genommen werden.

M E T H O D I K

Es soll gezeigt werden, ob und in welchem Grade BZ 55 auf lebergeschädigte Versuchstiere im Sinne einer Verstärkung des Leberschadens einwirkt.

Als lebertoxisches Agens wurde nach der Anregung von S c h w i e t z e r (30) Thioacetamid (im Folgenden als TAA bezeichnet) verwendet. Dieser Stoff wurde von C h i l d s und S i e g l e r 1945 (29) als Konservierungsmittel für Orangen eingeführt. F i t z h u g h und R a t h e r wiesen 1948/49 seine leberschädigenden Eigenschaften am Versuchstier nach. Bei Gabe von TAA über längere Zeit wurden von verschiedenen Seiten eine Reihe interessanter Veränderungen an der Leber beschrieben, die letztlich zu einem Untergang von Leberparenchym, zu Fibrose und Gallengangswucherung führten (25,26,27,28,29).

V e r s u c h s a n o r d n u n g

70 weiße, männliche Inzuchtratten wurden nach dem Gewicht (durchschnittlich 180g) gleichmäßig auf zwei Gruppen zu je 35 Ratten verteilt. Zur Erzielung eines Leberschadens wurden den Tieren beider Gruppen gleiche Mengen TAA verabreicht. Zusätzlich erhielten die Tiere der einen Gruppe (TAA + BZ 55) Nadisan, die zweite Gruppe (TAA) diente zur Kontrolle. Das Verhalten der Leber wurde funktionell mit Hilfe der Serumeiweiß - Elektrophorese, morphologisch am histologischen Präparat und schließlich an Hand der Mortalität der Tiere beurteilt.

Die Ratten wurden gewogen, mit Ohrmarken (laufende Nummern) versehen und in entsprechend numerierte Einzelkäfige gebracht. Sie erhielten eiweißarmes (cholin- und methioninarmes) Futter von der Zusammensetzung 2 Teile gekochte Kartoffeln, 1 Teil Mehl, 1 Teil Brot, vermischt mit Wasser zu einem zähen Teig. Zusätzlich rohes Gemüse und Wasser ad libitum.

Wie sich in Vorversuchen herausstellte, verweigerten die Tiere das Futter, wenn ihm TAA beigemischt wurde. Aus diesem Grunde und um sicher zu gehen, daß die Tiere tatsächlich die vorgesehenen Mengen TAA bzw. TAA + BZ 55 aufnahmen, wurden die Stoffe per Schlundsonde gegeben. Erfahrungsgemäß ist dies die exakteste Methode, oral zu dosieren.

Die Ratten wurden mit Äther in einem geschlossenen Glasgefäß narkotisiert. Nach Beendigung des Exzitationsstadiums wurden sie herausgenommen und auf einem Brett in Rückenlage flach ausgespannt. Auf diese Weise kam der Ösophagus annähernd in einer Geraden zu liegen. Als Schlundsonde diente eine gerade, stumpfe Kanüle von 1,3 mm Schaft- und 2,0 mm Olivendurchmesser und einer Länge von 60 mm mit aufgesetzter RECORD-spritze. Die Sonde ließ sich unter geringem Druck nach dorsal und lateral ohne Widerstand bis in den Magen einführen. Eine versehentliche Sondierung der Trachea kann ausgeschlossen werden, da das Instrument nur gegen einen merkbaren, wenn auch geringen Widerstand in die Trachea eingeführt werden kann und alsbald auf die Bifurkation aufstößt. Die Dosierung erfolgte nach dem Volumen der entsprechend hergestellten Lösungen. Es wurde dabei in der Regel so verfahren, daß die Dosis in 1 - 2 ml Flüssigkeit enthalten war. Nadisan, das als Natriumsalz in löslicher Form in Ampullen zur Verfügung stand, wurde den Lösungen von TAA beigemischt.

Dosierung:

Versuchsmonat	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
Gesamtdosis								
TAA in mg/kg	1040	740	500	280	640	840	660	720
Körpergewicht								
Zahl der Einzeldosen / Monat	19	11	11	7	12	14	11	12

In den letzten 3 1/2 Monaten wurden 60 mg/kg Körpergewicht dreimal pro Woche gegeben, vorher schwankte die Dosis je nach der Mortalität der Tiere zwischen 40 und 80 mg/kg Körpergewicht. Die Gruppe TAA + BZ 55 erhielt pro Gabe zusätzlich 75 mg BZ 55/kg Körpergewicht. Dies entspricht

dem Fünffachen der beim Diabetiker im Durchschnitt verabreichten Dosis. Nach der Sondierung wurden die Ratten bis zum Erwachen beobachtet und in ihre Käfige zurückgebracht, wo sie sofort Futter erhielten. Stichprobenartig durchgeführte Blutzuckerbestimmungen nach H a g e d o r n - J e n s e n ergaben nach 1, 2, 5 Stunden keine nennenswerten Abweichungen gegenüber dem Ausgangswert.

Elektrophoretische Bestimmungen der Serumeiweißfraktionen nach der Horizontalmethode nach G r a s s m a n n und H a n n i g (31,32) wurden vor Beginn des Versuches und nach einem Monat, zwei, drei, vier und sieben Monaten durchgeführt.

Die Blutabnahme erfolgte aus dem Schwanz der Ratten. Mit einem Scherenschlag wurde $1/2$ cm abgetrennt und das Blut mit 17 cm langen, U-förmig gebogenen Kapillaren von ca. 1 mm lichter Weite sofort beim Austritt aus der Wunde abgesaugt. Das Auffangen des Blutes in anderen Gefäßen machte wegen seiner außerordentlich raschen Gerinnung große Schwierigkeiten, außerdem war das so gewonnene Blut stets hämolytisch.

Die Schwanzwunde wurde abgetupft und mit vorbereiteten Leukoplaststreifen versorgt. Aber auch ohne diese Maßnahme kam die Blutung nach kurzer Zeit zum Stehen.

Die höchstens bis 0,5 cm an jeden Rand gefüllten Kapillaren wurden etikettiert und anschließend 10 Minuten bei 2500 U/min zentrifugiert. Das Serum trennte sich dabei wasserklar vom Blutkuchen ab. Bis zur elektrophoretischen Auftrennung des Serums wurden die Kapillaren im Eisschrank bei 4°C aufbewahrt.

Das Serum wurde aus den nahe der Serum - Blutkuchengrenze angefeilten und abgebrochenen Kapillaren direkt mit der zum Auftragen verwendeten Pipette entnommen. Die benötigte Menge von 0,0075 ml stand stets reichlich zur Verfügung.

Die Auswertung der Kurven wich von der üblichen Weise aus bestimmten Gründen ab. Die Elektrophoresekurve der Ratte zeigt im Gegensatz zu der des Menschen z.T. keine aus-

gesprochene Talbildung zwischen Albumin, α_1 - und α_2 -Globulin. Die Einzeichnung Gauss'scher Dreiecke stößt hier auf Schwierigkeiten, da ein Schenkel des Dreiecks nicht bestimmbar ist. Auf die willkürliche Einzeichnung wurde verzichtet. Die Dreiecke wurden durch Senkrechte auf der Abszisse ersetzt, die entweder durch den Tiefsten Punkt des Kurventales gingen oder durch Vergleich mit dem Elektrophoresestreifen ermittelt wurden. Die Gerade wurde dann durch das Schwärzungsminimum zwischen den Fraktionen gelegt. α_1 - und α_2 -Globulin wurden später in der Auswertung zu α zusammengezogen. Planimetrie der den Fraktionen zugehörigen Flächen und Umrechnung in Relativprozente erfolgten in üblicher Weise.

Zur histologischen Untersuchung wurden die Lebern der toten Tiere spätestens nach 24 Std. entnommen und in 10% iger Formalinlösung fixiert. Es wurden von jedem Tier nach Paraffineinbettung je ein Schnitt mit Hämatoxylin - Eosin und nach van Gieson gefärbt, ferner wurde je ein Gefrierschnitt mit Sudanfärbung angefertigt.

Mit dieser Versuchsanordnung sollte folgendes erreicht werden:

1. Alle Tiere wurden in gleicher Weise mit gleichen Mengen TAA belastet mit dem Ziel, einen Leberschaden zu erzeugen.
2. Durch eiweißarme, d.h. methionin- und cholinarme Ernährung wurde versucht, den im Tierexperiment schlecht nachzuahmenden Zeitfaktor — beim Menschen dauert es unter Umständen lange Zeit bis zur Ausbildung einer klinisch nachweisbaren pathologischen Leberveränderung — nachzuahmen im Sinne einer Zeitraffung.
3. Die Leberveränderungen wurden an der lebenden Ratte an Hand der relativen Verschiebung der Serumeiweißfraktionen elektrophoretisch nachgewiesen.
4. Die morphologischen Veränderungen an der Leber wurden an dem nach dem Tod der Tiere entnommenen Organ beurteilt.
5. Die Mortalität der Gruppen TAA und TAA + BZ 55 wurde verglichen.

ERGEBNISSE

1. Die statistische Auswertung der Elektrophoresen

Die statistische Auswertung der Elektrophoresen wurde für jede Tiergruppe einzeln, jedoch jeweils nach den gleichen Gesichtspunkten vorgenommen. Da im Verlauf der Versuche Tiere starben, wurden nur diejenigen Tiere berücksichtigt, die zum Zeitpunkt der 5. Elektrophorese noch lebten, und für die sämtliche Elektrophoresen bis zur 5. einschließlich vorlagen. (Aus technischen Gründen fielen bei einzelnen Tieren zwischendurch Elektrophoresen aus). Die Zahl der Tiere, deren Elektrophoresen statistisch ausgewertet wurden, betrug unter diesen Gesichtspunkten in der

Gruppe TAA + BZ 55	9 Tiere
Gruppe TAA	10 Tiere .

Von den vier Eiweißfraktionen Albumin, α -Globulin, β -Globulin und γ -Globulin sind, bei der hier angewandten Umrechnung in Prozenten der Gesamt - Eiweißmenge, nur die Werte dreier Fraktionen von einander unabhängig. (Der Wert der 4. Fraktion ergibt sich notwendig als die Differenz zu 100%) Um die statistische Analyse durch die, an sich mögliche, Berücksichtigung der Abhängigkeit zwischen den vier Fraktionen nicht unnötig zu komplizieren, zogen wir zur Auswertung nur drei Fraktionen, und zwar die α -, β - und γ -Globuline heran. Diese an sich willkürliche Auswahl wurde in Hinblick auf die Tatsache getroffen, daß die Globuline einzeln eine wesentlich geringere Variabilität aufweisen als das Albumin, so daß für die Globuline allein wesentlich präzisere Aussagen möglich sind.

Der für ein bestimmtes Versuchstier ermittelte Meßwert x einer Eiweißfraktion hängt wesentlich ab

1. von dem Versuchstier (Vt)
2. von der Eiweißfraktion (F)
3. vom Zeitpunkt (t), zu dem die Elektrophorese vorgenommen wurde.

Um diese Abhängigkeit zum Ausdruck zu bringen, wurde der einzelne Meßwert x mit

$$x = x (V_t, F, t)$$

bezeichnet.

Aufgabe der statistischen Analyse der Versuchsergebnisse war in erster Linie die Untersuchung der Frage, in welcher Form sich der Einfluß der genannten Faktoren äußert. Es erschien sinnvoll und zulässig, zur Lösung dieser Fragen von den nachstehenden Hypothesen auszugehen:

1. Der Unterschied zwischen den an zwei verschiedenen Tieren zum gleichen Zeitpunkt bestimmten Werten einer Globulinfraktion ist unabhängig von dem Zeitpunkt der Bestimmung und von der speziellen Globulinfraktion.
2. Der Unterschied zwischen den Werten zweier verschiedener, zum gleichen Zeitpunkt am gleichen Tier bestimmter Globulinfraktionen ist unabhängig vom Zeitpunkt der Bestimmung und vom Versuchstier.
3. Der Unterschied zwischen den Werten zweier zeitlich verschiedener Bestimmungen der gleichen Globulinfraktion am gleichen Versuchstier ist unabhängig von der speziellen Globulinfraktion und dem Versuchstier.

Der Unterschied wurde dabei als die (arithmetische) Differenz zweier in Prozenten der Gesamteiweißmenge ausgedrückter Meßwerte definiert.

Die gemachten Hypothesen sind äquivalent mit dem Ansatz

$$(1) \quad x (V_t, F, t) = a (V_t) + b (F) + c (t) + e$$

für den einzelnen Meßwert $x (V_t, F, t)$. Dabei ist $a (V_t)$ eine nur vom Versuchstier V_t , $b(F)$ eine nur von der Globulinfraktion F und $c(t)$ eine nur vom Zeitpunkt t der Bestimmung abhängige Größe. Außer dem Einfluß der genannten Faktoren unterliegt ein Meßwert auch noch zufälligen Schwankungen, denen die Größe e Rechnung tragen soll. Über die Größe e setzen wir voraus, daß sie eine vom Zufall abhängige, normalverteilte Größe mit dem Meßwert $m = 0$ und der Varianz σ^2 ist, wobei die Parameter m und σ^2 unabhängig von der speziellen Messung sind.

Die tatsächlichen Werte der Größen $a(Vt)$, $b(F)$, $c(t)$ lassen sich aus den Versuchsergebnissen nicht ermitteln. Sie stellen nicht auswertbare (non estimable) Parameter dar. Dagegen ist die Differenz $a(Vt_1) - a(Vt_2)$ der zu zwei verschiedenen Versuchstieren Vt_1 und Vt_2 gehörigen Größen statistisch auswertbar (estimable). Nur wenn mindestens eine dieser Differenzen statistisch signifikant von Null verschieden ist, kann behauptet werden, daß die individuelle Variabilität der Versuchstiere auf das Meßergebnis einen Einfluß hat. Hinsichtlich der Größen $b(F)$ und $c(t)$ gelten die entsprechenden Aussagen.

Die Schätzung der fraglichen Differenzen wurde nach der Methode der kleinsten Quadrate vorgenommen. In den Tabellen 1 sind zunächst die Mittelwerte der zu den einzelnen Zeitpunkten an allen Tieren ermittelten Werte der einzelnen Eiweißfraktionen zusammengestellt. (Die Zeitpunkte sind in den Tabellen entsprechend ihrer Reihenfolge durch die Ziffern 1 bis 5 gekennzeichnet) In den Tabellen 2 sind oberhalb der Diagonalen die Schätzung der Differenz $c(t_2) - c(t_1)$ der zu den verschiedenen Zeitpunkten t_1 und t_2 gehörigen Konstanten $c(t_1)$ und $c(t_2)$ angegeben, und zwar in der Weise, daß t_1 der am Anfang der Zeile, t_2 der am Kopf der Spalte stehende Zeitpunkt ist. Der in der 1. Zeile in der 3. Spalte stehende Wert beispielsweise gibt an, um welchen Betrag sich jede einzelne Globulinfraktion bei der 3. Elektrophorese gegenüber der 1. Elektrophorese im Mittel geändert hat.

Die Prüfung der aufgestellten Hypothesen sowie die Untersuchung der Frage, inwieweit ein Einfluß der auf Seite 10 angeführten Faktoren auf die Meßergebnisse vorliegt, wurde mittels einer mehrfachen Varianz - Analyse vorgenommen. Die hierbei ermittelten Varianz - Komponenten sind in den Tabellen 3 in der üblichen Form zusammengestellt. SAQ ist das jeweilige Summen-Abstandsquadrat, MAQ das mittlere Abstandsquadrat (mean deviation), d.h. die Varianz, und n ist die Zahl der Freiheitsgrade, die der betreffenden Varianz zukommt.

Die "Varianz zwischen den Tieren" ist die Varianz zwischen

den Größen $a(Vt)$. Entsprechendes gilt über die Bedeutung der „ Varianz zwischen den Globulinen " und die „ Varianz zwischen den Zeiten ". Die Varianz „ Tiere - Zeiten " (sog. Wechselwirkung zwischen den Tieren und den Zeitpunkten der Bestimmung) ist ein Maß für die Abweichung der empirischen Meßergebnisse von der Hypothese, der Einfluß der Tiere sei unabhängig vom Einfluß der Zeitpunkte der Bestimmung. Die Bedeutung der beiden anderen Wechselwirkungen „ Tiere - Globuline " und „ Globuline - Zeiten " sind analog.

Die Rest-Varianz ist eine Schätzung des Versuchsfehlers. Der Vergleich der Rest-Varianz mit den einzelnen Wechselwirkungen mittels des F-Tests (Varianz-Quotienten-Test) ergab, daß alle Wechselwirkungen von gleicher Größenordnung sind wie die Rest-Varianz. Dies besagt, daß die der Interpretation der Versuchsergebnisse zugrundegelegten Hypothesen mit den empirischen Ergebnissen verträglich sind. (Als Beweis der „ Richtigkeit " dieser Hypothesen kann dieses Ergebnis allein jedoch nicht angesehen werden.)

Nachdem keine Wechselwirkungen vorlagen, war es möglich, eine neue Schätzung des Versuchsfehlers durch Bildung des gewogenen Mittels aus den Wechselwirkungen und der Rest-Varianz zu gewinnen. Die damit verbundene Erhöhung der Freiheitsgrade n der Schätzung des Versuchsfehlers bringt eine erhöhte Präzision der statistischen Tests mit sich. Es wurden auf diese Weise die nachstehenden neuen Schätzungen für die Versuchsfehler erhalten:

Gruppe TAA + BZ 55 $n = 120$, $MAQ = 16,01$

Gruppe TAA $n = 134$, $MAQ = 13,80$.

Ein statistisch gesicherter Einfluß der individuellen Variabilität der Tiere liegt nur vor, wenn die „ Varianz zwischen den Tieren " wesentlich größer ist als der Versuchsfehler. Ein Vergleich beider Varianzen mittels des F-Tests ergab jedoch für alle Tiergruppen, daß sie von gleicher Größenordnung sind. Der Einfluß der individuellen Variabilität der Tiere auf die Versuchsergebnisse kann somit bei der Interpretation der vorliegenden Versuche vernachlässigt werden.

Der analoge Vergleich der „ Varianz zwischen den Zeiten " mit der Fehler-Varianz ergibt bei allen Tiergruppen einen statistisch gesicherten Einfluß der Zeitpunkte der Bestimmung auf das Ergebnis der Elektrophoresen, d.h. zwischen den Konstanten $c(t)$ bestehen statistisch gesicherte Unterschiede. Zwischen welchen Zeitpunkten speziell diese Unterschiede bestehen, wurde mittels des t-Testes (Student-Test) geprüft. Das Ergebnis dieser Untersuchungen wurde in den Tabellen 2 unterhalb der Diagonalen wiedergegeben. Für diejenigen Zeitpunkte, für welche die Differenz zwischen den zugehörigen Konstanten $c(t)$ statistisch zu sichern war, wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit, mit der die Behauptung eines gesicherten Unterschiedes behaftet ist, derart in das Schema eingetragen, daß der eine Zeitpunkt am Anfang der Zeile, der andere am Kopf der Spalte steht. Die Sicherung einer oberhalb der Diagonalen stehenden Differenz findet sich somit an der symmetrisch zur Diagonalen befindlichen Stelle unterhalb der Diagonalen.

Die Varianz-Analyse ergibt außerdem für alle vier Gruppen, daß die Unterschiede zwischen den Werten der einzelnen Globulinfraktionen statistisch gesichert sind. Einzelheiten können den Tabellen 4 entnommen werden, die entsprechend zu interpretieren sind wie die Tabellen 2 .

In den Abb. 1 und 2 werden die statistisch gesicherten Resultate graphisch dargestellt und mit der in den einzelnen Versuchsmonaten verabreichten TAA- und BZ 55- Gesamtdosis verglichen. Die Errechnung des Wertes der 6. Elektrophorese, der wegen des Ausfalls weiterer Tiere nach dem Zeitpunkt der 5. Elektrophorese statistisch nicht zu sichern ist, stützt sich auf die Durchschnittswerte aller zu diesem Zeitpunkt überlebenden Tiere und wird mit Vorbehalt wiedergegeben.

Zu diesem Teil der statistischen Untersuchungen sei noch bemerkt, daß sie in dieser ausführlichen Form nur möglich waren, weil nur solche Tiere für die Auswertung herangezogen wurden, bei denen für alle Zeitpunkte Elektrophoresen vorlagen. Hätte man zu jedem Zeitpunkt alle vorliegenden Elek-

trophoresen ausgewertet, wäre es nur schwer möglich gewesen zu entscheiden, in welcher Weise die individuelle Variabilität der Tiere das Ergebnis beeinflusst. Der statistischen Prüfung hätte damit eine die individuelle Variabilität implizit enthaltende Schätzung des Versuchsfehlers zugrundegelegt werden müssen, wodurch die Präzision der Aussagen wesentlich geringer geworden wäre. *

2. Die Auswertung der Mortalität

Es war zu untersuchen, ob zwischen der Mortalität der Tiere in den einzelnen Tiergruppen und den Zeitpunkten, zu denen die Todesfälle eintraten (bzw. der Gesamt-Dosis, die den Tieren bis zu diesem Zeitpunkt verabreicht wurde) ein Zusammenhang besteht, und welche Unterschiede sich für diesen Zusammenhang zwischen den beiden Tiergruppen ergeben.

Um einen Überblick über die auftretende Mortalität zu gewinnen, wurde von 10 zu 10 Tagen für jede Tiergruppe das prozentuale Verhältnis der insgesamt bis zu dem betreffenden Zeitpunkt gestorbenen Tiere zu der Zahl der Tiere zu Beginn der Versuche gerechnet. Das Ergebnis ist graphisch in der Abb. 3 wiedergegeben. In Hinblick auf die im allgemeinen bei Dosis - Mortalitäts - Kurven vorliegenden Verhältnisse wurde für diese Darstellung logarithmisches Wahrscheinlichkeitspapier verwendet. Auf der Abszisse sind die Tage, gerechnet ab Versuchsbeginn, in logarithmischer Skala angegeben. Auf der Ordinate kann der Prozentsatz der bis zu dem jeweiligen Tage verstorbenen Tiere abgelesen werden.

Der Verlauf der einzelnen Kurven deutet darauf hin, daß die Mortalität gegenüber der Kontrollgruppe für die Gruppe TAA + BZ 55 offenbar etwas kleiner ist. In der erstgenannten Gruppe waren nach 60 Tagen bereits 50 % der Tiere ver-

* In den Tabellen 1 sind die in gleicher Weise gewonnenen Durchschnittswerte für die einzelnen Eiweißfraktionen aller zum Zeitpunkt der einzelnen Elektrophoresen noch lebenden Tiere in Klammern angegeben.

starben, während in der Gruppe TAA + BZ 55 dies erst nach 110 Tagen der Fall war. Diese groben Schätzungen der LD 50 drücken den Unterschied zwischen der Gruppe TAA + BZ 55 und der Kontroll-Gruppe am besten aus. Eine statistische Untermauerung dieser rein empirischen Ergebnisse war jedoch wegen der zu kleinen Zahl der Versuchstiere nicht möglich.

Abschließend sei bemerkt, daß ein Teil der Versuchstiere während der Narkose starb. Diese Tiere wurden bei der Berechnung der Mortalität nicht berücksichtigt (d.h. es wurden hierzu nur solche Tiere herangezogen, die eindeutig an den Folgen der Medikation starben oder die ganze Versuchsdauer über lebten) da die Narkose einen für die Fragestellung dieser Arbeit exogenen Faktor darstellt.

3. Die Auswertung der histologischen Präparate

Langfristige Gaben von Sulfonylharnstoffen verursachen selbst in wesentlich höheren Dosen als bei dem vorliegenden Versuch (600 - 1000 mg BZ 55 in 2 - 3 Monaten) keine morphologisch faßbaren Veränderungen des Leberparenchyms (33). Die gleichzeitige Gabe eines oxydationshemmenden Leberzellgiftes (TAA) sollte die eventuelle Wirkung von BZ 55 auf die geschädigte Leber zeigen.

Zur histologischen Untersuchung kamen 30 Tiere der Gruppe TAA und 24 Tiere der Gruppe TAA + BZ 55.

Bei der Kontrollgruppe TAA zeigten sich schon nach wenigen Tagen und einer Dosis von 200 - 300 mg TAA deutliche Zellveränderungen mit Kernvergrößerung, Vergrößerung des Nukleolus und reichlich doppelkernige Leberzellen; an der Läppchenperipherie fand sich teils eine sehr ausgeprägte, feinstropfige Parenchymzellverfettung. Nach gut 3 Wochen und Gaben von über 250 mg TAA kam es zu ersten, vereinzelten Zelluntergängen des Läppchenrandes mit rundzelliger Infiltrierung der Interlobärspalten von den periportaln Feldern her. In der 5. und 6. Woche mit einer nunmehrigen Dosis von etwa 400 mg zeigte die Leber eine deutliche Faser Vermehrung des interlobulären Interstitiums und kaum

noch Zelluntergänge. Weiter fand sich eine deutliche Cholestase.

In der 2. Versuchsphase, vom 50. - 260. Tag (Absetzen der Medikation) findet sich eine weitere Zunahme der interstitiellen Fibrose, während die rundzellige Infiltrierung der periportalten Felder und Interlobärspalten trotz gleicher Medikation abnahm und frische Zelluntergänge fehlten. In den verbreiterten periportalten Feldern findet sich keine Vermehrung der Gallengänge.

In der 3. Versuchsphase (nach Absetzen der Medikation) kam es in einem Fall nach über 300 Tagen zu einer ausgeprägten Gallengangswucherung mit Adenombildung.

Es ergibt sich also der mikroskopische Befund einer zunächst frischen interstitiellen Hepatitis mit fast ausschließlicher Einbeziehung der Läppchenperipherie in Form feintropfiger Verfettung und einzelner Zellnekrosen. Später entsteht bei fortdauernder TAA-Medikation eine chronische, fibrosierende, interstitielle Hepatitis. Weil Gallengangswucherungen und eigentlicher Umbau mit Pseudolobulibildung fehlen, müssen die Veränderungen als interstitielle Hepatitis bezeichnet werden. Nur in einem Fall ergibt sich eine Lebercirrhose mit Bildung von Gallengangsadenomen.

Die morphologischen Veränderungen der Gruppe TAA + BZ 55 entsprechen denen der anderen Gruppe. Es lassen sich auch keine graduellen Unterschiede finden. In der 2. Versuchsphase finden sich bei einer hier deutlich erhöhten Absterberate die erwähnten chronisch fibrosierenden interstitiellen Hepatitiden. Daneben wurde auch hier eine echte Lebercirrhose beobachtet. Die sieben Tiere der 3. Versuchsphase zeigen alle das Bild der chronisch interstitiellen Hepatitis.

DISKUSSION DER ERGEBNISSE

In umfangreichen Untersuchungen von verschiedenen Seiten wurde versucht, über die Wirkungsweise der Sulfonylharnstoffe (SH) BZ 55 und D 860 auf den Blutzuckerspiegel Klarheit zu gewinnen. Es stellte sich heraus, daß die physiologischen und klinischen Eigenschaften der beiden chemisch sehr ähnlichen Substanzen nahezu gleich sind bis auf drei:

1. BZ 55 wird aus dem Organismus langsamer ausgeschieden, was einen gleichmäßigeren Blutspiegel gewährleistet und damit in vielen Fällen eine einmalige Gabe pro Tag und eine geringere Dosierung erlaubt. Wahrscheinlich bestehen Zusammenhänge mit dem unterschiedlichen Ausscheidungsmodus; BZ 55 wird in acetylierter Form, D 860 als Carbonsäure durch die Niere ausgeschieden (34,35).
2. D 860 zeigt im Vergleich zu BZ 55 seltener und graduell schwächere allergeo-toxische Nebenwirkungen (37).
3. BZ 55 besitzt im Gegensatz zu D 860 einen starken bakteriostatischen Effekt (36).

Die bisher bekannt gewordenen Wirkungsmechanismen der SH lassen sich im Wesentlichen in zwei Theoriengruppen fassen:

1. Die SH haben ihren Hauptangriffspunkt im Pankreas, wo zunächst eine Schädigung der A-Zellen und damit eine Verminderung der Glucagon-Produktion angenommen wurde (38,39). In neuerer Zeit wird der Angriffspunkt am Pankreas eindeutig in die B-Zellen, die Produktionsstätte des Insulins, verlegt (40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50). Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, daß ein Rest funktionstüchtiger B-Zellen für den SH-Effekt notwendig ist. Wenn durch ausreichende Alloxan-Gaben alle B-Zellen ihre Insulinproduktion einstellen, hört auch die Wirksamkeit der SH auf (46, 47,51). Fremd-Insulinzufuhr kann dabei das Fehlen der Eigen-Insulinproduktion nicht ersetzen.
2. Untersuchungen am Versuchstier haben auf der anderen Seite gezeigt, daß die SH eigene Angriffspunkte am Fermentsy-

stem der Leber haben, wenn auch von vielen hierbei auf dem Wege über das Pancreas dem Eigen-Insulin eine Vermittlerrolle zugesprochen wird. Am sinnfälligsten drückt sich dies im Anstieg des Glykogengehaltes der Leberparenchymzelle nach SZ-Gabe aus (51,52,48). Im wesentlichen sind SH-Effekte bezogen worden auf die Glucose-6-Phosphatase (53,54,55,56) und die Phosphorylase (57), deren Hemmung die Glykogenolyse in der Leber vermindert, ferner eine Einschränkung der Glucose-neubildung aus Fructose und Galactose (58) und der Gluconeogenese aus Eiweiß (59). Auch verschiedene weitere Phosphopyridinnucleotid - abhängige Enzymreaktionen werden beeinflusst (60). M i r s k y konnte in bestimmten Versuchsanordnungen eine Hemmung der sogenannten Insulinase nachweisen (61,62).

Wie schon eingangs dargelegt, wurde vereinzelt über mögliche Zeichen einer Leberschädigung nach Behandlung mit BZ 55 berichtet. B e r t r a m betont dagegen, daß in seinem großen Krankengut nach dreijähriger Diabetes-Therapie mit SH kein Fall aufgetreten sei, bei dem die Medikation mit BZ 55 zu einem Leberschaden geführt hätte (63). In einigen Fällen wurden sogar therapeutische Erfolge durch BZ 55 (23,24) bei bestehenden Hepatopathien mitgeteilt (s.u.).

Die in der vorliegenden Arbeit mitgeteilten Versuche ergaben bezüglich der Elektrophorese eine statistisch gesicherte Verminderung des Albumin-Globulin-Quotienten in Abhängigkeit von der Thioacetamiddosis. Dieses Absinken der Albumine bzw. Ansteigen der Globuline ist — wie aus den Tabellen 1 und den Abb. 1 und 2 hervorgeht — bei der Gruppe TAA + BZ 55 geringer als bei der Kontrollgruppe. Auch der Wiederanstieg des Albumin-Globulin-Quotienten nach der 3. Elektrophorese bei Reduzierung der TAA-Dosis und der erneute flachere Abfall nach der 4. Elektrophorese zeigt ein entsprechendes Verhalten. Dieser Befund entspricht den Beobachtungen von K n i c k und E m r i c h (23) und von M a g y a r und Mitarb. (24), die bei leberkranken Patien-

ten nach Gaben von BZ 55 teilweise eine Normalisierung der Elektrophorese-Diagramme sahen. Sie erklärten diese Leberschutzwirkung, unter anderem mit der von anderer Seite (48, 51, 52) beschriebenen Vermehrung des Leberglykogens nach SH.

Der Vergleich der Mortalität beider Gruppen zeigt, daß der Zeitpunkt, an dem 50 % der Tiere gestorben sind, bei der Gruppe TAA + BZ 55 50 Tage später liegt (s. Abb. 3). Dieser Befund kann nur mit großer Zurückhaltung bewertet werden. Es ist nicht von der Hand zu weisen, daß das Antidiabetikum BZ 55 in seiner Eigenschaft als Bakteriostatikum den Versuchstieren für die Dauer der Medikation einen gewissen Schutz vor Infektionen geboten hat. Tatsächlich traten bei der Kontrollgruppe gelegentlich Abszesse in der ventralen Halsregion auf, die bei den Tieren der Gruppe TAA + BZ 55 völlig fehlten. Es sei hier am Rande bemerkt, daß die Abszesse jeweils gespalten und mit Sulfonamidpuder (M-P-Puder) versorgt wurden, worauf sie ausnahmslos schnell abheilten.

Bei der histologischen Untersuchung ließ sich im Versuchsablauf ein akutes und ein chronisches Stadium unterscheiden. Die histologischen Veränderungen der Leber entsprachen dem Bild einer zunächst frischen, später dem einer chronisch fibrosierenden Hepatitis ohne wesentliche quantitative und qualitative Unterschiede zwischen beiden Gruppen. In jeder Gruppe kam einmal der Befund einer Lebercirrhose mit Gallengangswucherung und Adenombildung vor. Als Nebenfund wurden in einem großen Teil der Leberschnitte Eisenablagerungen nachgewiesen. Durch Untersuchungen von anderer Seite konnte gezeigt werden, daß es sich nicht um Hämolyseeisen handelt (64). Eine Deutung dieses Phänomens kann nicht gegeben werden.

An Hand der vorliegenden Ergebnisse kann kein Anhalt dafür gewonnen werden, daß BZ 55 für die geschädigte Leber eine zusätzliche Noxe darstellt. Andererseits darf aber auch die geringere Mortalität und geringere Verschiebung der Elektrophoresewerte in der Gruppe TAA + BZ 55 nicht überbe-

wertet werden, da hierbei der anfängliche Schutz vor Infektionen bei den mit BZ 55 behandelten Tieren eine Rolle spielen könnte. Diese Ansicht scheint vor allem aus zwei Gründen berechtigt zu sein. Einerseits traten in der Gruppe TAA + BZ 55 wie oben erwähnt bei keinem Tier jene Halsabszesse auf, die bei den schlundsondierten Ratten der Kontrollgruppe und einer mit TAA und D 860 behandelten Gruppe zu beobachten waren (66,67). Andererseits verhielt sich gerade die Mortalität bei den beiden letztgenannten Gruppen (TAA und TAA + D 860) völlig gleich, was auch für die Bedeutung des — dem D 860 fehlenden — bakteriostatischen Effektes spricht (66). Lediglich die geringere Verschiebung der Elektrophoresewerte in der Gruppe TAA + BZ 55 gegenüber der Kontrollgruppe zu Beginn des Versuches mag einer anfänglichen Leberschutzwirkung des SH entsprechen.

Da jedoch bei schwer lebergeschädigten Ratten sich kein Schutzeffekt des BZ 55 mehr erweisen ließ, kann nach diesen Ergebnissen — übereinstimmend mit verschiedenen in der Klinik gewonnenen Resultaten (22,19,21,65,20) — die SH-Verabreichung an schwer leberkranke Patienten nicht empfohlen werden. Auch ist wiederum zu bedenken, daß in der Gruppe TAA + BZ 55 insofern günstigere Vorbedingungen vorlagen, als die gelegentlichen interkurrenten, auch die Leber belastenden Infekte wegen des bakteriostatischen Effektes von BZ 55 hier nicht zur Beobachtung kamen.

In Übereinstimmung mit anderen Autoren sehen wir deshalb bei schwer leberkranken Diabetikern die Behandlung mit Insulin als die Therapie der Wahl an.

*

Z U S A M M E N F A S S U N G

Es sollte die Wirkung von N-sulfanilyl-N'-butylharnstoff (BZ 55) auf die geschädigte Leber untersucht werden. Zu diesem Zweck wurde an eiweißarm ernährte Ratten Thioacetamid

(= TAA), ein spezifisches Leberparenchymgift, verabreicht und einem Teil der Tiere zusätzlich BZ 55 gegeben. Die Substanzen wurden in wässriger Lösung per Schlundsonde über einen Zeitraum von acht Monaten zugeführt. Verglichen wurden das Verhalten der Serumeiweißkörper mittels Elektrophorese, die Überlebenszeit der Tiere und die morphologischen Veränderungen an der Leber.

Bei den mit TAA und BZ 55 belasteten Tieren war das Absinken des Albumin-Globulin-Quotienten gegenüber der Kontrollgruppe etwas geringer. Auch war die Überlebenszeit dieser zusätzlich mit BZ 55 belasteten Tiere größer als die der Kontrollgruppe. Hinsichtlich der histologischen Untersuchungen ergaben sich keine verwertbaren Unterschiede. Diese Befunde wurden mit klinischen Beobachtungen verglichen. Da sich bei schwer lebergeschädigten Tieren kein Anhaltspunkt für einen Leberschutzeffekt der SH zeigte, wird in Übereinstimmung mit den klinischen Erfahrungen empfohlen, bei der Behandlung schwer leberkranker Diabetiker dem Insulin den Vorzug zu geben.

*

Herrn Prof. Dr. Walter Seitz bin ich für die Überlassung des Themas zu Dank verpflichtet.

Herrn Dr. Hellmut Mehnert danke ich für tatkräftige Hilfe bei der Durchführung der Versuche und für seine stete Bereitschaft zu verständnisvollem Rat.

Ebenso danke ich Herrn Dr. Axel Georgii für die Hilfe bei der Beurteilung der histologischen Präparate.

T A B E L L E N 1

G r u p p e T A A

	Albumin	α -Globulin	β -Globulin	γ -Globulin
1	45,1 (41,0)	15,8 (17,4)	19,6 (22,8)	19,4 (18,8)
2	39,3 (33,5)	17,9 (21,0)	22,4 (24,9)	20,4 (20,6)
3	29,3 (34,1)	21,5 (17,0)	25,9 (24,9)	23,2 (24,0)
4	41,1 (35,5)	14,8 (19,0)	23,2 (24,4)	20,8 (21,3)
5	38,5	16,3	23,8	21,5

G r u p p e T A A + B Z 5 5

	Albumin	α -Globulin	β -Globulin	γ -Globulin
1	43,1 (43,4)	17,1 (18,4)	22,9 (21,7)	17,0 (16,5)
2	41,3 (42,2)	15,7 (15,9)	23,2 (22,9)	19,8 (19,0)
3	32,5 (33,0)	19,5 (20,3)	26,9 (26,7)	21,1 (20,0)
4	38,8 (38,8)	16,2 (14,6)	25,7 (23,7)	19,3 (22,9)
5	41,4	16,7	27,6	19,3

TABELLEN 2

Gruppe T A A

	1	2	3	4	5
1		+ 1,95	+ 5,27	+ 1,34	+ 2,10
2	5,0%		+ 3,32	- 0,61	+ 0,27
3	0,1%	0,1%		- 3,93	- 3,06
4	-	-	0,1%		+ 0,87
5	5,0%	-	1,0%	-	

Gruppe T A A + B Z 5 5

	1	2	3	4	5
1		+ 0,58	+ 3,54	+ 1,42	+ 2,24
2	-		+ 2,96	+ 0,84	+ 1,66
3	1,0%	1,0%		- 2,12	- 1,30
4	-	-	5,0%		+ 0,82
5	5,0%	-	-	-	

T A B E L L E N 3

G r u p p e T A A

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ
Zwischen den Tieren	9	222,82	24,76
Zwischen den Zeiten	4	451,75	112,94
Zwischen den Globulinen	2	838,92	419,45
Tiere - Zeiten	36	543,42	15,09
Tiere - Globuline	18	180,38	10,02
Zeiten - Globuline	8	116,24	14,53
Rest - Varianz	72	1.009,41	14,02
Gesamt - Varianz	149	3.362,94	22,57

G r u p p e T A A + B Z 5 5

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ
Zwischen den Tieren	8	66,11	8,26
Zwischen den Zeiten	4	210,51	52,63
Zwischen den Globulinen	2	1.636,88	818,44
Tiere - Zeiten	32	543,39	16,98
Tiere - Globuline	16	268,42	16,78
Zeiten - Globuline	8	115,56	14,44
Rest - Varianz	64	993,92	15,53
Gesamt - Varianz	134	3.834,79	28,62

TABELLEN 4

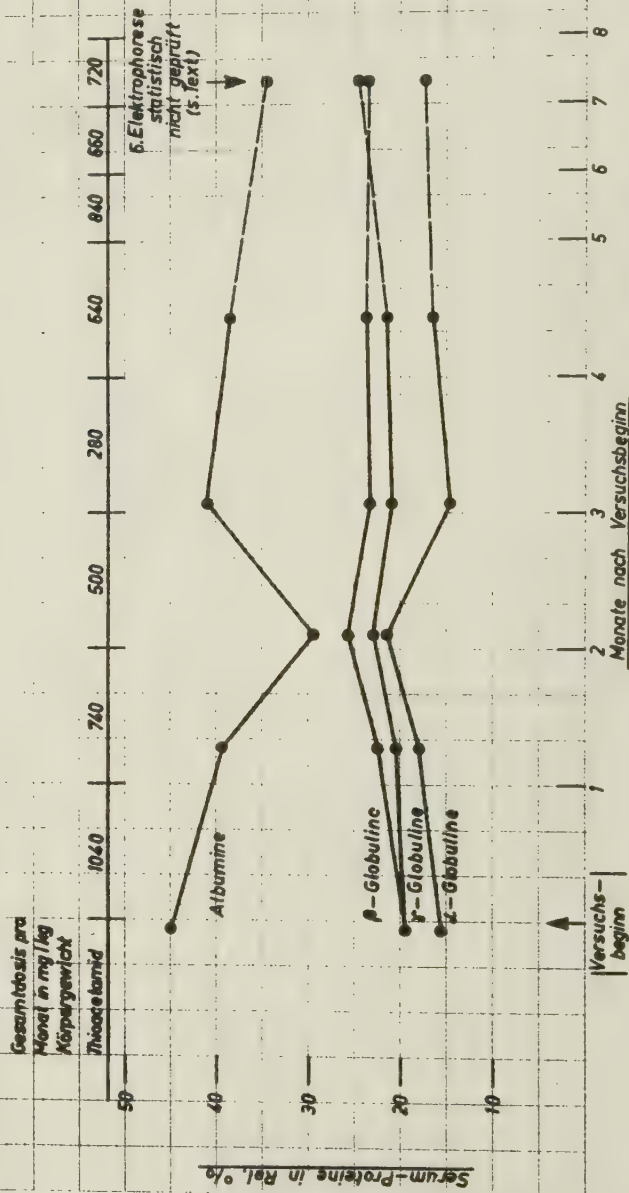
Gruppe T A A

	α	β	γ
α		+ 5,69	+ 3,78
β	0,1%		- 1,91
γ	0,1%	2,0%	

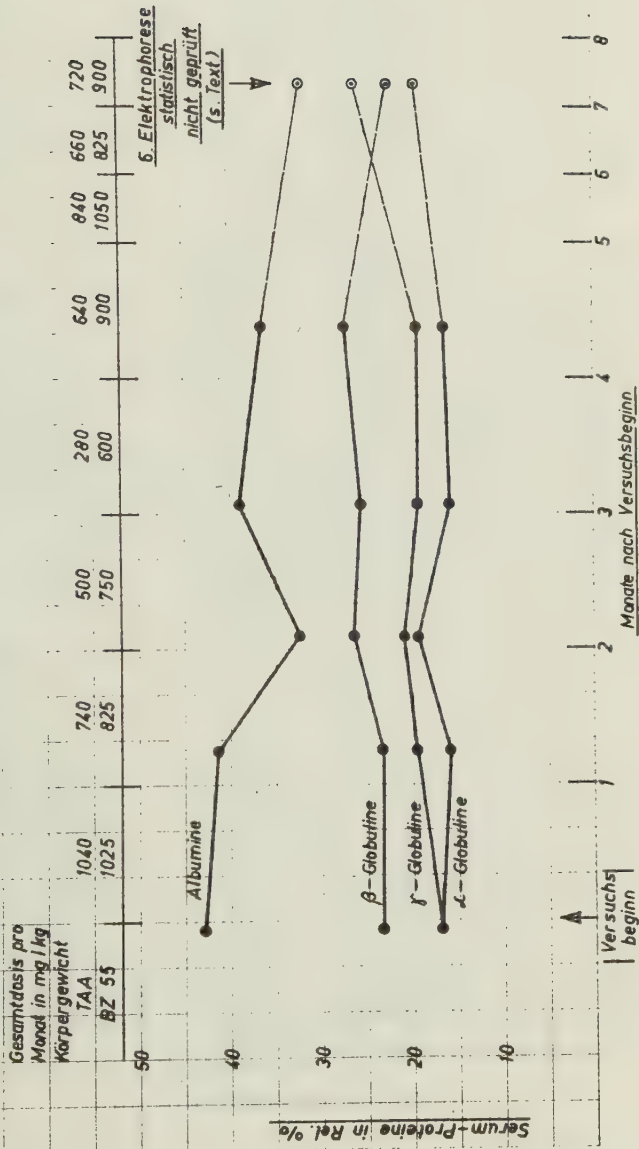
Gruppe T A A + B Z 5 5

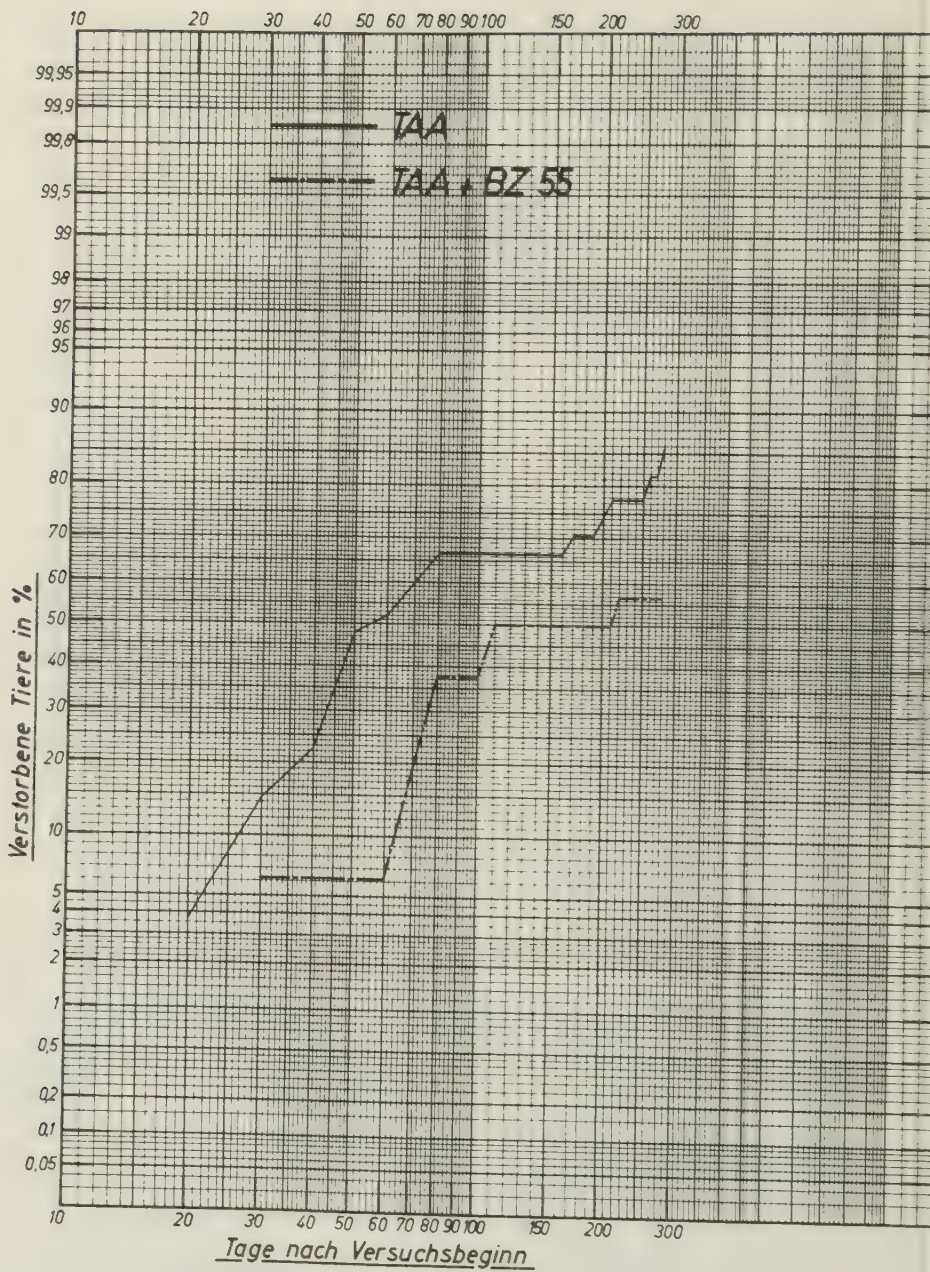
	α	β	γ
α		+ 8,24	+ 2,23
β	0,1%		- 6,01
γ	1,0%	0,1%	

Elektrophoresewerte der mit Thioacetamid belasteten Kontrollratten in Abhängigkeit von der Dosierung der Substanz



Elektrophoresewerte der mit Thioacetamid und BZ 55 belasteten Ratten in Abhängigkeit von der Dosierung der Substanzen





L I T E R A T U R

- 1 Watanabe, S.: J. Biol. Chem., Baltimore 33 (1918)
- 2 Staub, H.: Zschr. klin. Med. 107, 607 (1928)
- 3 Creutzfeldt, W.: Klin. Wschr. 43 (1955)
- 4 Creutzfeldt, W.: Arch. exp. Pathol. Pharm. 227, 23 (1955)
- 5 Janbon, M. u. a.: Montpellier méd. 21-22, 441 (1942)
- 6 Janbon, M. u. a.: Montpellier méd. 21-22, 489 (1942)
- 7 Vonkennel, J., Kimmig, J.: Klin. Wschr. 20, 2 (1941)
- 8 Loubatières, A.: Ann. N.Y. Acad. Sc. 71, I, 4 (1957),
weitere Literatur ebenda
- 9 Franke, H., Fuchs, J.: Dtsch. Med. Wschr. 80, 1449 (1955)
- 10 Bertram, F., Bendfeld, E., Otto, H.: Dtsch. Med. Wschr. 80,
1455 (1955)
- 11 Ehrhart, G.: Naturwiss. 43, 93 (1956)
- 12 Broglie, M., Voss, G., Berg, E. G., Rühling, O.: Medizinische
36, 1296 (1957)
- 13 Camerini-Davalos, R., Root, H. F., Marble, A.: J. Am. Diab. Ass.
5, 74 (1957)
- 14 Fuchs, K. J., Michel, W., Foerder, H. K.: Medizinische
36, 1290 (1957)
- 15 Bertram, F.: Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 1956 in Wiesbaden
- 16 Heinsen, H. A., Hagen, H.: Med. Klinik 51, 1217 (1956)
- 17 Müting, D.: Ärztl. Wschr. 12 Heft 4 (1957)
- 18 Eichholtz, F.: Lehrb. Pharm., 8. Aufl. 553 (1955)
- 19 Camerini-Davalos, R., Root, H. F., Marble, A.: Diab. 6, 74 (1957)
- 20 Kirtley, W. R.: Diabetes 6, 72 (1957)
- 21 Pieper, H.: Aktuelle Diabetesfragen (Symposion Hamburg
1957) 51, Thieme Verl. Stuttgart (1957)
- 22 Marble, A., Camerini-Davalos, R.: Ann. N.Y. Acad. Sc. 71,
239 (1957)
- 23 Knick, B., Emrich, K.: Klin. Wschr. 35, 812 (1957)
- 24 Magyar, J., Megyesi, K., Palyi, A.: Zschr. ges. Inn. Med. 12,
1000, (1957)
- 25 Bornstein, J.: Nature 179 Nr. 4558, 534 (1957)
- 26 Heinzer, P.: Chromosoma 7, 281 (1955)

- 27 Gupta,D.N.: Nature 175 Nr.4449, 257 (1955); weitere
Literatur s.ebenda
- 28 Opie,E.L.: J.Exper.Med. 80, 231 (1944)
- 29 Childs,J.F.L.,Siegler,E.A.: Science 102, 68 (1945)
- 30 Schwietzer,H.: Vortrag Nordd.Internistenkongr.Jan.1957
- 31 Grassmann,W.,Hannig,K.: Naturwiss. 37, 496 (1950)
- 32 Grassmann,W.,Hannig,K.: Z.phys.Chem. 290, 1 (1952)
- 33 Bänder,A.: Dtsch.Med.Wschr. 21 (1956)
- 34 Dorf Müller,T.: Dtsch.Med.Wschr. 81, 888 (1956)
- 35 Wittenhagen,G.,Mohnicke,G.: Dtsch.Med.Wschr. 81,887(1956)
- 36 Mehnert,H.,Mehnert,B.: Münch.Med.Wschr. 98, 1325 (1956)
- 37 Mehnert,H.: Akt.Diab.Fragen 46 (Stuttgart 1957)
- 38 Creutzfeldt,W.,Tecklenborg,E.: Arch.exp.Path.Pharm.
227, 23 (1955)
- 39 Bertram,F.,Bendfeld,E.,Otto,H.: Dtsch.Med.Wschr. 80,
1455 (1955)
- 40 Colwell,A.R.Jr.,Colwell,J.A.,Colwell,A.R.Sr.: Metabo-
lism V,6, 749 (1956)
- 41 Colwell,A.R.Jr.,Colwell,J.A.,Colwell,A.R.Sr.: Ann.N.Y.
Acad.Sc. 71, I, 125 (1957)
- 42 Dulin,W.E.,Johnston,R.L.: Ann.N.Y.Acad.Sc. 71,I,177(1957)
- 43 Fritz,J.B.,Morton,J.V.,Weinstein,M.,Levine,R.:
Metabolism V, 6, 744 (1956)
- 44 Goetz,F.C.,Gilbertsen,A.S.,Josephson,V.: Metabolism V,
6, 744 (1956)
- 45 v.Holt,C.,Kracht,J.,Kröner,B.,v.Holt,L.: Schwz.Med.
Wschr. 39, 1123 (1956)
- 46 v.Holt,C.,Kracht,J.,Kröner,B.,v.Holt,L.: Naturwiss.
43, 162 (1956)
- 47 dieselben: 62.Tgg.dt.Ges.Inn.Med. (1956)
- 48 Kracht,J.,v.Holt,C.,v.Holt,L.: Endokrinol. 34,129 (1957)
- 49 Levine,R.,Dulin,W.E.: Dtsch.Med.Wschr. 82, 1357 (1957)
- 50 Pfeiffer,E.F.u.a.: Med.Klinik 52, 968 (1957)
- 51 Bänder,A.,Scholz,J.: Dtsch.Med.Wschr. 81, 889 (1956)
- 52 Beringer,A.: Akt.Diab.Fragen (Thieme Stuttgart 1957)
- 53 Ashmore,J.,Cahill,G.F.Jr.,Hastings,A.B.: Metabolism V,
6, 774 (1956)

- 54 Hawkins,R.D.,Haist,R.E.: Can.J.Biochem.Phys.35,215(1957)
55 Moorhouse,J.A.,Kark,R.M.: Metabolism V, 6, 847 (1956)
56 Wrenshall,G.A.: Ann.N.Y.Acad.Sc. 71, I, 164 (1957)
57 Vaughan,M.: Ann.N.Y.Acad.Sc. 71, I, 112 (1957)
58 Renold,A.E.,Winegrad,A.J.,Froesch,E.R.,Thorn,G.W.:
 . Metabolism V, 6, 757 (1956)
59 Bornstein,J.: Nature 179, 534 (1957)
60 Wallenfels,K.,Summ,H.D.,Creutzfeldt,W.: Dtsch Med.
 ' Wschr. 82, 1581 (1957)
61 Mirsky,I.A.: Metabolism V, 138 (1956)
62 Mirsky,I.A.: Ann.N.Y.Acad.Sc. 71, I, 103 (1957)
63 Bertram,f.: Arzneim.Forschung 8, 427 (1958)
64 Mehnert,H.: persönl. Mitteilung
65 Georgii,A.,Mehnert,H.: Medizinische 44 (1959)
66 Kastein,H.: Dissertation München Juli 1958
67 Georgii,A.,Mehnert,H.,Prosiegel,R.,Kastein,H.,Stock,G.:
 Zschr.ges.exp.Med- in Druck

*

LEBENS LAUF

Ich, Hermann Gerhard Stock, wurde am 24. August 1935 in Mexico D.F. als Sohn des Kaufmanns Martin Richard Stock und seiner Ehefrau Johanne Else, geb. Hertel, geboren.

Seit Herbst 1941 besuchte ich die Volksschule in Chemnitz / Sachsen. Von 1945 bis 1946 ging ich in Kemtau im Erzgebirge zur Schule. Im Herbst 1946 wurde ich in die dritte Oberschulklasse des Realgymnasiums Am Karl-Marx-Platz in Chemnitz aufgenommen. Bis zum Sommer 1951 besuchte ich die Oberschule in Chemnitz. Nach der Flucht aus der sowjetischen Besatzungszone wurde ich im Herbst 1951 in die Unterprima der Wissenschaftlichen Oberschule für Jungen in St. Georg in Hamburg eingeschult, wo ich am 6. Februar 1953 die Reifeprüfung bestand.

Im Sommersemester 1953 begann ich mein Studium der Medizin an der Universität in Hamburg. Seit dem Wintersemester 1953/54 studierte ich ohne Unterbrechung in München. Ich bestand im Juli 1955 die ärztliche Vorprüfung und im Dezember 1958 die ärztliche Prüfung.

Seit dem 1. Januar 1959 bin ich als Medizinalassistent in der Privatklinik Dr. Kunz Riefler zu München tätig.

